

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ



ΜΤΣ Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών

Εισαγωγή

Είναι επί χρόνια γνωστό πως το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης διαφόρων μορφών καρκίνου καθώς και πάσης φύσεως καρδιοαναπνευστικών νόσων. Την τελευταία τριαντακοταετία ωστόσο η έρευνα άρχισε να αποκαλύπτει και την ιδιαίτερη σχέση του καπνίσματος με την υγεία των οστών [1]. Έκτοτε η συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος – χαμηλής οστικής πυκνότητας - οστεοπορωτικών καταγμάτων και καθυστερημένης πώρωσης καταγμάτων έχει ευρύτερα αναγνωρισθεί [2-4]. Η παρούσα ανασκόπηση, παραθέτοντας τα αποτελέσματα διενεργηθεισών ερευνών, θα μελετήσει την επίδραση του καπνίσματος στην οστική υγεία σε άντρες και προ- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, προσεγγίζοντας τους πιθανούς παθογενετικούς μηχανισμούς.

Μελέτες σε πρόεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Σε μία Αυστραλιανή μελέτη αντιπροσωπευτικού δείγματος (cross-sectional) [5] που μελέτησε προεμμηνοπαυσιακές μητέρες (118 καπνίστριες και 158 μη καπνίστριες, μ.ο. ηλικίας: 33 έτη) βρέθηκε έλλειμμα 4-5% στην οστική πυκνότητα των καπνιστριών όσον αφορά το μηριαίο αυχένα και την σπονδυλική στήλη. Ο συσχετισμός ήταν πιο στενός σε γυναίκες με δείκτη σωματικής μάζας < 25 kg/m² οι οποίες είχαν θηλάξει τουλάχιστον ένα παιδί. Η αθλητική δραστηριότητα απεδείχθη αποτρεπτική της απώλειας οστικής πυκνότητας. Μία άλλη μελέτη νεαρών υγιών γυναικών [6] βρήκε ότι στα 2 χρόνια του follow-up, οι καπνίστριες ηλικίας 20-39 είχαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη απ' ότι οι μη καπνίστριες.

Μελέτες σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες

Σε μία μελέτη του 1991 [7] βρέθηκε ότι η οστική πυκνότητα της κερκίδας ήταν αντιστρόφως ανάλογη από τη χρονική και ποσοτική έκθεση μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στο κάπνισμα, ακόμα και όταν το δείγμα κοντρολαρίστηκε σε σχέση με το δείκτη σωματικής μάζας ή τα συνολικά χρόνια μετά την εμμηνόπαυση. Μια Δανέζικη μελέτη [8] που εξέτασε 2015 γυναίκες (45-58 ετών), εντός διέτας από την τελευταία έμμηνο ρύση, ανέφερε αρνητικούς συσχετισμούς μεταξύ καπνίσματος και οστικής μάζας στην σπονδυλική στήλη, στον αυχένα του μηριαίου και στον συνολικό σκελετό... Πιο συγκεκριμένα το οστικό έλλειμμα στο μηριαίο αυχένα των καπνιστριών ξεπερνούσε το 3% σε σχέση με τις μη καπνίστριες. Όπως και με τις προεμμηνοπαυσιακές καπνίστριες πιο επηρεασμένες ήταν οι ολιγοβαρείς ασθενείς. Ο δείκτης οστικής

πυκνότητας (BMD) σε γυναίκες που είχαν διακόψει το κάπνισμα για περισσότερο από 5 χρόνια δεν παρουσίαζε στατιστικά σημαντική διαφοροποίηση σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν καπνίσει ποτέ ενώ τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D ήταν αντιστρόφως συσχετιζόμενα με τον αριθμό των καταναλωθέντων τσιγάρων ημερησίως. Σε μία άλλη έρευνα 153 προσφάτως μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [9] το κάπνισμα συσχετίστηκε με 4% χαμηλότερη οστική πυκνότητα στην σπονδυλική στήλη. Στην ομάδα των καπνιστριών (γυναίκες που είχαν πρόσφατα εισέλθει στην εμμηνόπαυση και οι οποίες ελάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης) η αύξηση των επιπέδων οιστραδιόλης στον ορό ήταν η μισή απ' ότι στην αντίστοιχη ομάδα των μη καπνιστριών. Παραδόξως μια προοπτική μελέτη 6159 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών [10] απεκάλυψε πως η προστατευτική δράση της ορμονικής θεραπείας υποκατάστασης για τα κατάγματα του μηριαίου αυχένα, ήταν ισχυρότερη σε νυν και πρώην καπνίστριες απ' ότι σε μη καπνίστριες. Τέλος μια ευρεία πληθυσμιακή μελέτη [11] ασθενών 60 ετών και άνω βρήκε ότι τα επίπεδα καπνίσματος, 16-18 χρόνια νωρίτερα από τις μετρήσεις, απεδείχθησαν σχετιζόμενα με χαμηλή οστική πυκνότητα του ισχίου σε γυναίκες (και άντρες) κατόπιν κοντρολαρίσματος διαφόρων μεταβλητών όπως η ηλικία, η άσκηση, η χρήση αλκοόλ, ο δείκτης σωματικής μάζας και η χρήση οιστρογόνων.

Μελέτες επίδρασης του καπνίσματος στην οστική υγεία των ανδρών

Παρ' ότι υπάρχει λιγότερη πληροφόρηση σχετικά με τις ανδρικές ομάδες πληθυσμού, το κάπνισμα φαίνεται ότι αποτελεί και εδώ έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου για οστική απώλεια [4, 12]. Σε μελέτη του 1996 από τους Egger et al [13] οι άντρες καπνιστές εμφάνισαν 7,3% μείωση της σπονδυλικής οστικής πυκνότητας σε σχέση με τους μη καπνιστές. Σε κάθε δεκαετία καπνίσματος αναλογούσε 0.015 g/cm² μείωση της οστικής πυκνότητας. Παρόμοια αποτελέσματα επέδειξαν και τα δεδομένα της μελέτης Framingham [14], μιας πληθυσμιακής μελέτης με πάνω από 40 χρόνια follow-up, όπου οι άντρες καπνιστές εμφάνισαν 4–15.3% χαμηλότερη οστική πυκνότητα σε όλα τα εξεταζόμενα σημεία του σκελετού. Νυν και πρώην καπνιστές στη Hawaii Osteoporosis Study (1303 άντρες, ηλικίας 51–82 ετών κατά την είσοδο στη μελέτη) εμφάνισαν χαμηλότερη οστική πυκνότητα, ιδίως στην πτέρνα και την κερκίδα [15]. Σημειώθηκε μάλιστα μία δόσοεξαρτώμενη σχέση με την ποσότητα των τσιγάρων και τη διάρκεια των χρόνων καπνίσματος. Τα αποτελέσματα αυτά υποδηλώνουν μια αύξηση 10-30% στον κίνδυνο κατάγματος ανά δεκαετία καπνίσματος και ταιριάζουν με τα αποτελέσματα άλλων παρόμοιων μελετών [16]. Τέλος μια προοπτική Φινλανδική μελέτη που έγινε σε νεότερο πληθυσμό (9-18 ετών κατά την έναρξη της μελέτης) απέδειξε, μετά από 11 χρόνια follow-up, μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ οστικής πυκνότητας (κοντρολαρισμένης για τον δείκτη σωματικής μάζας) και καπνίσματος στον αντρικό πληθυσμό [17].

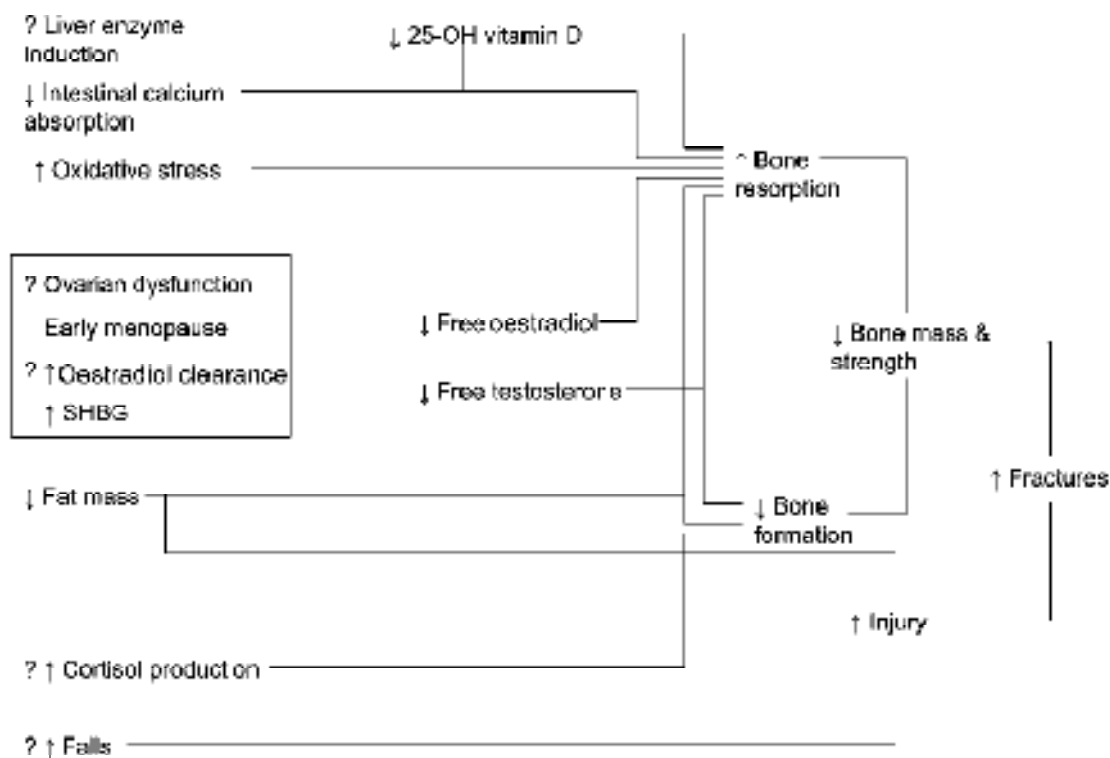
Μελέτες σε πληθυσμούς μονοζυγωτικών διδύμων

Η χρήση μονοζυγωτικών διδύμων με διαφοροποίηση στην συνήθεια του καπνίσματος είναι ένα ισχυρό ερευνητικό εργαλείο το οποίο ομογενοποιεί τρεις βασικές παραμέτρους σχετιζόμενες με την οστική πυκνότητα: την ηλικία, το φύλο και το γενετικό υπόβαθρο. Μία τέτοια μελέτη [18] υπολόγισε πως για κάθε 10 χρόνια καπνίσματος (20 τσιγάρα ημερησίως) η οστική πυκνότητα για το καπνίζον δίδυμο ήταν 2% χαμηλότερη στην σπονδυλική στήλη και 0,9% χαμηλότερη στο ισχίο σε σχέση με το δίδυμο αδερφό(η) που δεν κάπνιζε. Οι συγγραφείς αυτής της μελέτης κατέληξαν πως οι γυναίκες που καπνίζουν ένα πακέτο την ημέρα (20 τσιγάρα) καθ' όλη την ενήλικη ζωή τους, θα έχουν 5-10% χαμηλότερη οστική πυκνότητα κατά την εμμηνόπαυση. Μία πιο πρόσφατη μελέτη 146 ζευγών μονοζυγωτικών διδύμων γυναικών, ηλικίας 30-65 ετών, βρήκε ότι η διαφοροποίηση στη διάρκεια ετών καπνίσματος μεταξύ διδύμων ήταν ανεξάρτητη της οστικής πυκνότητας σε ισχίο, σπονδυλική στήλη και όλο τον σκελετό [19]. Το μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε ήταν κοντρολαρισμένο για μια σειρά μεταβλητών όπως το πάχος, η λήψη ασβεστίου, η άσκηση και η κατανάλωση αλκοόλ. Μπορεί η διαφορά στη διάρκεια του καπνίσματος μεταξύ διδύμων να μην σχετίστηκε με μεταβολές στην οστική πυκνότητα, ωστόσο η κατάσταση άλλαξε όταν εκτός από τη χρονική προσμετρήθηκε και η ποσοτική παράμετρος των καταναλωθέντων τσιγάρων. Συγκεκριμένα, διαφοροποιήσεις στην κατανάλωση μεγαλύτερες από 20 τσιγάρα ημερησίως για 10 χρόνια (10 pack – years) σχετίστηκαν με 2,7-3,3% χαμηλότερη οστική πυκνότητα στο ισχίο και την σπονδυλική στήλη για τους βαρύτερους καπνιστές, μεταξύ των διδύμων. Τα αποτελέσματα ήταν πιο εντυπωσιακά στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Οι προαναφερόμενες μελέτες αποτελούν τη βάση επί της οποίας μπορούν να επιχειρηθούν ορισμένες εξηγήσεις σχετικά με τα αποτελέσματα της επίδρασης του καπνίσματος στην υγεία των οστών. Αυτές οι εξηγήσεις παρατίθενται παρακάτω.

Πιθανοί μηχανισμοί συσχέτισης του καπνίσματος με την οστική πυκνότητα και τον κίνδυνο κατάγματος

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί στην προσπάθεια να ερμηνευτούν οι διαφορές της οστικής πυκνότητας μεταξύ καπνιστών και μη καπνιστών (σχήμα 1) [15, 20]. Παρ' όλα αυτά μέχρι τώρα δεν έχει υπάρξει κάποια μελέτη κατάλληλα σχεδιασμένη η με επαρκή power analysis που να παράσχει μια ξεκάθαρη απάντηση στο πως το κάπνισμα επιδρά στα οστά.



Σχήμα 1: Αλγόριθμος πιθανών μηχανισμών μειωμένης οστικής ισχύος και αυξημένου κινδύνου κατάγματος σε καπνιστές (Λήψη από Peter K. WONG, Jemma J. CHRISTIE, John D. WAR. The effects of smoking on bone health. Clinical Science (2007) 113, 233–241)

Είναι κοινά αποδεκτό ότι οι καπνιστές είναι πιο αδύνατοι και έχουν χαμηλότερη μάζα λίπους από τους μη καπνιστές [5, 21]. Η αιτία αυτού του συσχετισμού παραμένει απροσδιόριστη ωστόσο μπορεί απλά να ευθύνεται η μειωμένη όρεξη των καπνιστών (σε σχέση πάντα με τους μη καπνιστές) [22]. Οι διαφορές μέσου βάρους καπνιστών – μη καπνιστών μπορούν εν μέρει να εξηγήσουν και τις αντίστοιχες διαφορές στην οστική πυκνότητα. Είναι χαρακτηριστικό ότι σε σχετική μελέτη διδύμων γυναικών με διαφοροποίηση στην συνήθεια του καπνίσματος, η διαφορά στο σωματικό βάρος αναλογούσε στο 1/3 των περιπτώσεων σε αντίστοιχη διαφορά στην οστική πυκνότητα του ισχίου και του αντιβραχίου. Επιπλέον στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι οι διαφορές στην οστική πυκνότητα της σπονδυλικής στήλης μεταξύ των 2 ομάδων γινόταν στατιστικά ασήμαντη όταν είχε προηγηθεί κντρολάρισμα των ασθενών σε σχέση με το σωματικό λίπος. Αυτό το γεγονός οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα λίπους μπορεί να επάγουν τις αρνητικές επιδράσεις του καπνίσματος στον σκελετό.

Υπάρχουν διάφοροι μηχανισμοί βάσει των οποίων το σωματικό λίπος μπορεί να επηρεάζει την οστική πυκνότητα. Για παράδειγμα η αυξημένη σωματική μάζα αυξάνει το φορτίο που δέχεται ο σκελετός παρέχοντας ερεθίσματα αυξημένης οστεογένεσης στου μη καπνίζοντες (που όπως είπαμε έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο σωματικού βάρους) [23]. Επίσης το σωματικό λίπος πιθανόν παρέχει το υπόστρωμα εξω-ωοθηκικού μεταβολισμού ανδρογόνων σε οιστρογόνα [24]. Πιθανή συμμετοχή στον συσχετισμό σωματικού βάρους και οστικής πυκνότητας να έχει και η ορμόνη λεπτίνη που παράγεται στα λιποκύτταρα και θεωρείται ότι επιδρά θετικά στο ισοζύγιο της οστικής πυκνότητας [25]. Κατά συνέπεια στους καπνιστές που διατηρούν μειωμένο απόθεμα λίπους τα επίπεδα της λεπτίνης διατηρούνται χαμηλά επηρεάζοντας αρνητικά την οστική πυκνότητα.

Άλλες θεωρίες που προσεγγίζουν τον συσχετισμό χαμηλής οστικής πυκνότητας και καπνίσματος σχετίζονται με την ηλικία εμμηνόπαυσης η οποία στις καπνίστριες φαίνεται να συμβαίνει έως και 2 χρόνια νωρίτερα υποδεικνύοντας προεμμηνόπαυσιακή ωοθηκική δυσλειτουργία [26]. Το κάπνισμα ίσως προκαλεί μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων πιθανόν επάγοντας την υδροξυλίωση της οιστραδιόλης-2 και δημιουργώντας έτσι έναν σχετικά ανενεργό μεταβολίτη με μικρή οστεογενετική δραστηριότητα και ταχείς χρόνους μεταβολισμού και απομάκρυνσης από την κυκλοφορία. Η παραγωγή και δράση των οιστρογόνων μπορεί επίσης να μειώνεται εξ' αιτίας της αναστολής της μεταβολικής δραστηριότητας από συστατικά του καπνού όπως η νικοτίνη, η κοτινίνη και η αναβασίνη [27]. Έχει βρεθεί άλλωστε ότι σε μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που ελάμβαναν ορμονική θεραπεία υποκατάστασης τα επίπεδα οιστρογόνων ήταν χαμηλότερα στις καπνίστριες απ' ότι στις μη καπνίστριες υποδηλώνοντας αυξημένη κάθαρση οιστρογόνων [10].

Το κάπνισμα μπορεί επίσης να συντελεί στην αυξημένη οστική απώλεια επηρεάζοντας τα επίπεδα των επινεφριδικών κορτικοειδών ορμονών. Μια μελέτη 233 μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών (60-79 ετών) βρήκε ότι οι καπνίστριες είχαν υψηλότερα επίπεδα DHEA-S (Θειικής Δευδροεπιανδροστερόνης) και Ανδροστενεδιόνης [28] ενώ τα μέσα επίπεδα οιστραδιόλης, τεστοστερόνης και SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) παρέμεναν ίδια στις δύο ομάδες. Άλλες μελέτες κατέληξαν στο ότι το κάπνισμα ανέβασε τα επίπεδα Ανδροστενεδιόνης, DHEA και κορτιζόνης [65]. Σε άντρες καπνιστές πάλι, τα ολικά επίπεδα τεστοστερόνης και οιστραδιόλης τείνουν να είναι υψηλότερα απ' τους μη καπνιστές αλλά τα επίπεδα των ελευθέρων ορμονών μπορεί να είναι φυσιολογικά διότι η SHBG είναι υψηλότερη στους άντρες [29] όπως και στις γυναίκες καπνίστριες [23].

Αρκετές μελέτες ανέδειξαν χαμηλότερα επίπεδα 25-Υδροξυβιταμίνης D στους καπνιστές [5, 30, 31] χωρίς ωστόσο να προσδιορίζεται ο μηχανισμός. Μία πιθανή εξήγηση είναι ο αυξημένος ηπατικός μεταβολισμός των μεταβολιτών της βιταμίνης D κατόπιν επαγωγής της λειτουργίας των ηπατικών ενζύμων εξ' αιτίας του καπνίσματος [5]. Επικουρικός λόγος οστικής απώλειας στους καπνιστές μπορεί να είναι και η μειωμένη

απορρόφηση ασβεστίου όπως έχει βρεθεί σε σχετικές μελέτες ασθενών που κάπνιζαν περισσότερα από 20 τσιγάρα ημερησίως [7, 31].

Το κάπνισμα συσχετίζεται αρνητικά και με τα επίπεδα των παραθυρεοειδών ορμονών [30]. Δείκτες οστικής εναλλαγής (Bone turnover markers) έχουν καταγραφεί κατά καιρούς σε μελέτες. Χαμηλά επίπεδα της Οστεοκαλσίνης (δείκτης οστικού σχηματισμού) έχουν αναφερθεί σε προεμμηνοπαυσιακές και προσφάτως μετεμμηνοπαυσιακές καπνίστριες [8]. Επίσης αύξηση των δεικτών οστικής απορρόφησης (C-Τελοπεπτιδίο, ελεύθερη και ολική δεοξυπυριδινολίνη) παρατηρήθηκε σε άνδρες καπνιστές [21]. Τέλος δε θα πρέπει να λησμονείται πως το κάπνισμα σχετίζεται με την συγκέντρωση ελευθέρων ριζών οι οποίες πιθανώς συνεισφέρουν στην οστική απορρόφηση [32].

Συμπεράσματα

Το κάπνισμα φαίνεται πως έχει αρνητική επίδραση την οστική μάζα ανεξαρτήτως από την τυχόν επικουρική επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου (ηλικία, βάρος, φύλο, εμμηνόπαυση). Η επίδραση αυτή είναι ορατή τόσο στις σκελετικές περιοχές που πλήττονται συχνότερα από την οστεοπόρωση (Ισχίο, Οσφυϊκή μοίρα Σπονδυλικής Στήλης, Αντιβράχιο), όσο και σε οποιαδήποτε εστία κατάγματος που μπορεί να εμφανίσει καθυστερημένη πώρωση ή ψευδάρθρωση. Παρ' όλο όμως το γεγονός ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου οστικής απώλειας, οι σχετικοί παθογενετικοί μηχανισμοί δεν έχουν γίνει πλήρως κατανοητοί. Η αρνητική επίδραση του καπνού φαίνεται να είναι δόσοεξαρτώμενη και εν μέρει αντιστρέψιμη, ωστόσο περισσότερη έρευνα απαιτείται για το βαθμό και τα χρονικά όρια επίτευξης αυτής της αντιστρεψιμότητας. Ορισμένες έρευνες θεωρούν πως η αύξηση του καταγματικού κινδύνου λόγω καπνίσματος οφείλονται εν μέρει και σε άλλους κάπνοεπηραζόμενους μηχανισμούς, πέρα από τη μείωση της οστικής πυκνότητας. Παρ' ότι η προσπάθεια αντιμετώπισης της απώλειας οστικής μάζας στους καπνιστές πρέπει να κατευθύνεται προς τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης, όπως άλλωστε και στο γενικό πληθυσμό, η ενθάρρυνση διακοπής του καπνίσματος σε συνδυασμό και με άλλες αλλαγές του τρόπου ζωής (άσκηση, διατροφή) οφείλουν να αποτελούν μέρος κάθε θεραπευτικού προγράμματος.

Βιβλιογραφία

1. Daniell, H.W., Osteoporosis of the slender smoker. Vertebral compression fractures and loss of metacarpal cortex in relation to postmenopausal cigarette smoking and lack of obesity. *Arch Intern Med*, 1976. 136(3): p. 298-304.
2. Wickham, C.A., et al., Dietary calcium, physical activity, and risk of hip fracture: a prospective study. *BMJ*, 1989. 299(6704): p. 889-92.
3. Pocock, N.A., et al., Effects of tobacco use on axial and appendicular bone mineral density. *Bone*, 1989. 10(5): p. 329-31.
4. Seeman, E., et al., Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med*, 1983. 75(6): p. 977-83.
5. Jones, G. and F.S. Scott, A cross-sectional study of smoking and bone mineral density in premenopausal parous women: effect of body mass index, breastfeeding, and sports participation. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(9): p. 1628-33.
6. Mazess, R.B. and H.S. Barden, Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth-control pills. *Am J Clin Nutr*, 1991. 53(1): p. 132-42.
7. Krall, E.A. and B. Dawson-Hughes, Smoking and bone loss among postmenopausal women. *J Bone Miner Res*, 1991. 6(4): p. 331-8.
8. Hermann, A.P., et al., Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(4): p. 780-7.
9. Bjarnason, N.H. and C. Christiansen, The influence of thinness and smoking on bone loss and response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(2): p. 590-6.
10. Hoidrup, S., et al., Hormone replacement therapy and hip fracture risk: effect modification by tobacco smoking, alcohol intake, physical activity, and body mass index. *Am J Epidemiol*, 1999. 150(10): p. 1085-93.
11. Hollenbach, K.A., et al., Cigarette smoking and bone mineral density in older men and women. *Am J Public Health*, 1993. 83(9): p. 1265-70.
12. Slemenda, C.W., et al., Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med*, 1992. 117(4): p. 286-91.
13. Egger, P., et al., Cigarette smoking and bone mineral density in the elderly. *J Epidemiol Community Health*, 1996. 50(1): p. 47-50.
14. Hannan, M.T., et al., Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*, 2000. 15(4): p. 710-20.
15. Vogel, J.M., et al., The effects of smoking on bone mass and the rates of bone loss among elderly Japanese-American men. *J Bone Miner Res*, 1997. 12(9): p. 1495-501.
16. Paganini-Hill, A., et al., Exercise and other factors in the prevention of hip fracture: the Leisure World study. *Epidemiology*, 1991. 2(1): p. 16-25.

17. Valimaki, M.J., et al., Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. *BMJ*, 1994. 309(6949): p. 230-5.
18. Flicker, L., et al., Bone density determinants in elderly women: a twin study. *J Bone Miner Res*, 1995. 10(11): p. 1607-13.
19. MacInnis, R.J., et al., Determinants of bone density in 30- to 65-year-old women: a co-twin study. *J Bone Miner Res*, 2003. 18(9): p. 1650-6.
20. Ward, K.D. and R.C. Klesges, A meta-analysis of the effects of cigarette smoking on bone mineral density. *Calcif Tissue Int*, 2001. 68(5): p. 259-70.
21. Szulc, P., et al., Increased bone resorption in moderate smokers with low body weight: the Minos study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002. 87(2): p. 666-74.
22. Rasmussen, D.D., Effects of chronic nicotine treatment and withdrawal on hypothalamic proopiomelanocortin gene expression and neuroendocrine regulation. *Psychoneuroendocrinology*, 1998. 23(3): p. 245-59.
23. Daniel, M., A.D. Martin, and D.T. Drinkwater, Cigarette smoking, steroid hormones, and bone mineral density in young women. *Calcif Tissue Int*, 1992. 50(4): p. 300-5.
24. Longcope, C., et al., Aromatization of androgens by muscle and adipose tissue in vivo. *J Clin Endocrinol Metab*, 1978. 46(1): p. 146-52.
25. Pasco, J.A., et al., Serum leptin levels are associated with bone mass in nonobese women. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001. 86(5): p. 1884-7.
26. Cooper, G.S., D.P. Sandler, and M. Bohlig, Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology*, 1999. 10(6): p. 771-3.
27. Barbieri, R.L., J. Gochberg, and K.J. Ryan, Nicotine, cotinine, and anabasine inhibit aromatase in human trophoblast in vitro. *J Clin Invest*, 1986. 77(6): p. 1727-33.
28. Khaw, K.T., S. Tazuke, and E. Barrett-Connor, Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *N Engl J Med*, 1988. 318(26): p. 1705-9.
29. Attia, A.M., et al., Cigarette smoking and male reproduction. *Arch Androl*, 1989. 23(1): p. 45-9.
30. Landin-Wilhelmsen, K., et al., Serum intact parathyroid hormone in a random population sample of men and women: relationship to anthropometry, life-style factors, blood pressure, and vitamin D. *Calcif Tissue Int*, 1995. 56(2): p. 104-8.
31. Krall, E.A. and B. Dawson-Hughes, Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *J Bone Miner Res*, 1999. 14(2): p. 215-20.
32. Duthie, G.G., J.R. Arthur, and W.P. James, Effects of smoking and vitamin E on blood antioxidant status. *Am J Clin Nutr*, 1991. 53(4 Suppl): p. 1061S-1063S.